

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：2019A-3

課題名：超早期発症型炎症性腸疾患に対するシームレスな診断・治療・研究体制の構築

主任研究者：国立成育医療研究センター 器官病態系内科部消化器科 診療部長
新井 勝大

(研究成果の要約) 単一遺伝子異常に伴う炎症性腸疾患 (monogenic inflammatory bowel disease: M-IBD) の診断と新規候補遺伝子・バリエントの検出をすすめるための研究体制が整い、小児 IBD 診療 14 施設による多施設共同研究が始動し、全ゲノム解析 (WGS)、RNA 解析 (RNAseq) までの実施が可能となり、難治性の M-IBD 疑い患者の検体収集が進んでいる。解析結果を専門家パネルで検討する中で、複数の新規疾患候補遺伝子・バリエントについての機能解析が検討・計画され、既に機能解析が進んだもの、論文化が進んでいるものもある。また、日本免疫不全・自己炎症学会との共同研究としての難病プラットフォームを用いた臨床情報・遺伝情報の共有・解析プロジェクトの準備が整ったことで、本邦の症例データのデータベース化が進むことになる。本研究により、新規候補遺伝子・バリエントの機能解析等により VEO-IBD/M-IBD の病態解明が進むとともに、診断基準の作成や革新的な医薬品開発のためのシーズの創出が期待される。

1. 研究目的

本研究では、国内そしてグローバルなネットワークをもとに、VEO-IBD を中心とした M-IBD 疑い患者の遺伝子診断体制を整備するとともに、臨床データと遺伝子解析データを統合したデータベースを作成し、新規の病的バリエントを同定することを目的とする。更には、収集した病歴、内視鏡・病理組織所見、候補遺伝子の機能解析等から得られた所見などから、診断基準の作成と、革新的な医薬品開発のためのシーズの創出も目指す。

2. 研究組織

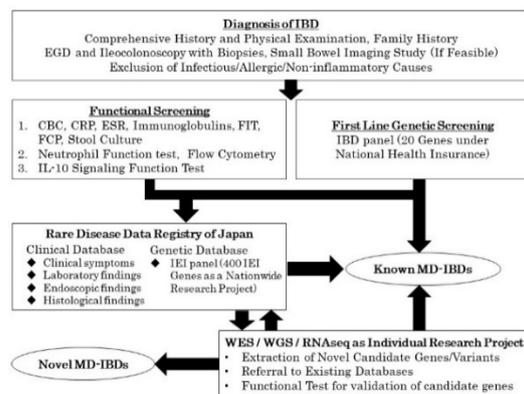
研究者	所属施設
新井 勝大	国立成育医療研究センター 消化器科
清水 俊明	順天堂大学医学部小児科
岡崎 康司	順天堂大学医学部難治性 疾患診断・治療学
石毛 崇	群馬大学大学院 医学系研究科小児科学分野
秦 健一郎	国立成育医療研究センター 周産期病態研究部

3. 研究成果

【VEO-IBD/Monogenic IBD の診断基準の作

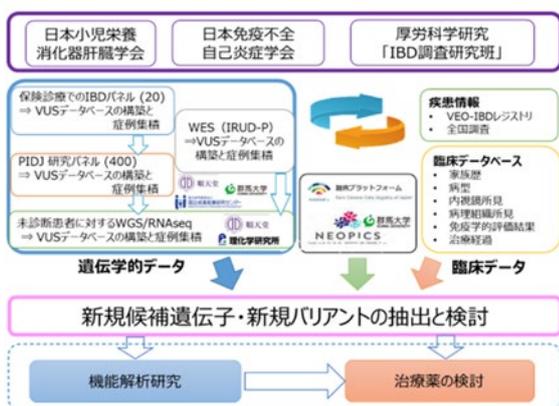
成と診断体制の構築】

- 1) 厚労科学研究班における活動を通して、成人を含む IBD 診療医に対して、VEO-IBD、M-IBD についての啓蒙が進んだ。小児 IBD 関連の学会や研究会においても、VEO-IBD、M-IBD が広く取り上げられ、診断アルゴリズムが作成され、IBD パネルをはじめとする遺伝子検査の重要性と実施についての理解が進んだ。これまでに 200 例を超える患者で IBD パネルが実施され、XIAP 欠損症などの診断にいたった患者もいる。
- 2) 上記アルゴリズムが、VEO-IBD の Review 論文の中で報告された (Arai K. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2020)。



- 3) 研究体制の構築と研究内容の検討が進

み、国内 14 の主要 VEO-IBD 診療施設、理化学研究所生命医学研究センターの共同研究として「遺伝子異常に伴う炎症性腸疾患の病態解明・鑑別診断技術の確立を目指した遺伝学的解析ならびにバイオバンク研究（研究責任者：順天堂大学小児科 清水俊明主任教授）」が承認され、研究が始動している。現在、下図のような研究体制のもと、研究が進められている。



【VEO-IBD データベース展開と病態の検討】

- 1) 免疫不全症データベース (PIDJ) 研究グループの支援を受け、臨床情報と遺伝学的情報をつなぐ難病プラットフォームにおける IBD 用のテンプレートが作成され、今後、対象患者の情報についての入力が進む予定である。
- 2) 日本小児 IBD レジストリ研究の成果が論文文化され、本邦の IBD の特徴を明らかにした (Arai K. Intest Res. 2020)。現在、国内の約 100 例の VEO-IBD 症例についての解析作業が進んでいる。
- 3) 本邦の VEO-IBD の症例数とその内訳についての全国調査結果を報告した (Kudo T. J Gastroenterol Hepatol. 2020)。
- 4) VEO-IBD におけるインフリキシマブの効果と安全性、VEO-IBD を含む小児 IBD 患者におけるウスチキヌマブの使用成績を論文報告した (Takeuchi I. J Gastroenterol Hepatol, 2020; Takeuchi I. J Gastroenterol Hepatol)。
- 5) インフリキシマブ投与中に BCG 株による結核性化膿性リンパ節炎の症例報告 (Yoshida M. Pediatr Infect Dis J. 2020)、骨髄移植で治癒に至った新規バ

リアントの高安病合併 XIAP 欠損症の症例報告 (Takeuchi I. Clin Immunol, 2020)、重症の肛門病変を合併している A20 ハプロ不全症の症例報告 (Taniguchi K. Hum Genome Var. 2021) がアクセプトされた。

- 6) M-IBD に対する骨髄移植症例のケースシリーズ (Morita M. Pediatr Int. 2021) がアクセプトされた。

【新規候補遺伝子・バリエーションの検討と機能解析に関する研究】

- 1) これまでに 21 家系 67 検体が全ゲノム解析に提出されており、今後、解析結果について、臨床像をあわせた検討をおこなっていく。
- 2) 毎月の専門家パネルが Web 会議として実施され、既知の M-IBD が疑われた患者の検討、新規疾患原因候補遺伝子・バリエーションについて、その妥当性と機能解析への導出等について検討された。
- 3) 既に行われていた WES の解析にて、消化管炎症を主座とするいくつかの新規疾患候補遺伝子・バリエーションが検討されてきたが、これまでに 8 の遺伝子・バリエーション (IL-10RA/RB, STAT6, TRAF3, POLE, DUOX-2 など) について機能解析 (一部検討中) が始まっており、学会発表と論文文化が進んでいるものもある。

4. 研究内容の倫理面への配慮

研究対象者 (およびその保護者) は、研究担当者より研究説明を受け、その自由意思で参加を決めることができる。研究対象者には、研究に関連する情報収集や便検体、血液検定の提供を依頼することとなるが、その情報収集にかかわる時間的拘束が生じること、採血や便検体の提供など患者負担が生じること、また得られた結果は、個人を特定できない状態にして学会発表や学術雑誌等で公に発表することがあることを分かりやすく説明し、その上で研究参加の同意取得を得ることとする。

また、研究に参加されない場合にも、患者およびその保護者は不利益を受けないことが確約され、一旦本研究への参加に同意した後でも、いつでも本研究への参加は撤回可能とする。ただし、解析および公表後の、撤

回は、認めることができない。
得られた研究データは、連結匿名化を行い、
個人情報特定されないよう十分に配慮し

た上で厳重に管理し、本研究に参加する上
での不利益は最小限になるよう考慮する